UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE - KREMLIN BICETRE

ANNEE 197 1971 N° 41

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Monsieur Marceau BORGEL

A. E. H.

Né le 6 MAI 1940 à TUNIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES YERSINIA ENTEROCOLITICA ISOLEES AU COURS DE SEPTICEMIES HUMAINES.

PRESIDENT DU JURY DE THESE : Monsieur le PROFESSEUR TOURNIER

UNIVERSITE PARIS-SUD

FACULTE DE MEDECINE - KREMLIN BICETRE

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

MONSIEUR MARCEAU BORGEL

A. E. H.

NE LE 6 MAI 1940 A TUNIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES YERSINIA ENTEROCOLITICA ISOLEES AU COURS DE SEPTICEMIES HUMAINES.

PRESIDENT DU JURY DE THESE :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE

IN MEMORIAM

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A mes Maîtres d'externat

Mr. le Docteur MAZARS

Mr. le Docteur LEIBOVICI

Mr. le Professeur KREISS

Mr. le Professeur LE RE BOULLET

Mr. le Professeur AUSSANNAIRE

Mr. le Professeur DELAY

Mr. le Professeur TOURNIER

Mr. le Docteur SOLLE

A Mr. le Professeur TOURNIER

Professeur de Bactériologie-virologie
à la faculté de médecine de Paris,
Chef du laboratoire central de Bactériologie à l'hôpital de Bicêtre.

Nous avons eu la chance de travailler dans son service et de bénéficier de son enseignement.
Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir être notre président de Thèse.

A ses Assistants

Mme le Docteur BONNAFOUS

Mr. le Docteur RICHNER

Mr. le Docteur SCAVIZZI

A Mr. le Docteur SOLLE

Chef du laboratoire de Bactériologie hématologie du centre hospitalier Intercommunal de Créteil.

C'est dans son service que nous avons pu compléter nos connaissances en microbiologie et les affermir.

A ses Assistants

Mr. le Docteur GESLIN

Mr. le Docteur MATTEI

A Mr. le Professeur MOLLARET

Directeur du centre national des
Yersinia à l'institut Pasteur de Paris,

qui nous a ouvert les portes de son
service nous permettant d'utiliser
tous les renseignements parvenus au
centre National des Yersinia.

A Mr. le Docteur CHABBERT

Chef du service de bactériologie
médicale à l'institut pasteur
qui nous a prodigué ses conseils et
gracieusement hébergé dans son service
pour effectuer une partie de ce
travail.

A Mr. le Docteur SCAVIZZI

qui, avec une patience infinie et un grand sens pédagogique, nous a guidé pas à pas dans la réalisation de cette thèse.

P L A N

INTRODUCTION :

HISTORIQUE : 1) Le germe
2) L'étude de la sensibilité aux antibiotiques

NOMENCLATURE et TAXONOMIE.

I. ETUDE BACTERIOLOGIQUE.

1) Morphologie
2) Mobilité
3) Caractères culturaux
4) Caractères métaboliques

A. Propriétés métaboliques générales
B. Métabolisme des substances hydrocarbures
C. Production de gaz
D. Autres réactions en relation avec l'attaque des hydrates de carbone
E. Métabolisme des substances azotées
F. Métabolisme lipidique
G. Production de métabolite

5) Structure antigénique

A. antigène O
B. antigène K
C. antigène H

6) Lysotypie
7) Subdivisions de l'espèce Yersinia enterocolitica et classification générale des souches.

II. ETUDE [illegible].

1) Les formes entériques
2) Les syndrômes aigus de la fosse iliaque droite
3) L'érythème noueux
4) Les formes septicémiques
5) Les autres formes cliniques

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES INFECTIONS A YERSINIA ENTEROCOLITICA

1) Diagnostic direct : Isolement du germe
A. survie du germe dans les fèces.
B. Milieux sélectifs pour l'isolement direct
2) Diagnostic indirect : 1. Le séro diagnostic
2. L'Intradermo-réaction

IV. ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES IN VITRO

1) Matériel et Méthode :
A. Les souches utilisées
B. Observations cliniques; évolution et traitement des souches isolées de septicémies.
C. Les souches d'origines diverses
D. Le choix des Antibiotiques utilisés
E. Technique.
2) Résultat et discussion :
A. Tableau 1
B. Tableau 2
C. Tableau 3
3) Analyse des traitements utilisés en clinique humaine dans les septicémies et discussion :

V. ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE

VI CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Nous nous proposons au cours de ce travail :

1° de rappeler les travaux principaux concernant l'historique, l'étude bactériologique et clinique de Yersinia entérocolitica (Y.e.). Pour ce faire nous utiliserons très largement les travaux de JACOBER (27) et de WAUTERS (74) qui sont à notre avis les deux thèses les plus importantes publiées à ce jour sur Y.e.

2° d'étudier la sensibilité de Y.e. aux antibiotiques suivants :

- Ampicilline
- Céphalotine
- Streptomycine
- Kanamycine
- Gentamycine
- Chloramphénicol
- Tétracycline
- Colistine
- Rifampycine
- Sulfadiazine,

par la méthode des concentrations minima inhibitrices en milieu solide et celle de la bactéricidie en milieu liquide pour vingt quatre souches de Y.e. dont quatorze ont été isolées à partir de septicémies humaines et dix de diverses origines.

Depuis que l'attention des cliniciens et des bactériologistes est attirée sur ce germe,son rôle pathogène dans les septicémies n'est plus exceptionnel ; en effet, nous avons participé à son isolement par hémoculture deux fois en quelques mois dans un hôpital non spécialisé en maladies infectieuses.

Il convient toutefois avec H.H. MOLLARET de préciser que cette forme clinique se caractérise par sa gravité et par les terrains particuliers sur lesquels elle survient.

H I S T O R I Q U E

1) LE GERME.

Il faut avec JACOBER (27) distinguer deux périodes dans l'histoire de Y. enterocolitica.

En effet, antérieurement à 1958 l'isolement de ce germe a été peu fréquent alors que cette même année une épidémie apparaissait en France chez les lièvres relevée par le Dr. LUCAS Directeur du Laboratoire de la recherche vétérinaire du ministère de l'agriculture, et suivie par des épizooties touchant les élevages de porcs en Algérie (RAMPON 1959 rapporté par MOLLARET (45). Enfin en 1962 les élevages de chinchillas de divers pays sont atteints par des épidémies.

C'est grâce aux recherches, de MOLLARET d'une part et de FREDERIKSEN d'autre part que sont retrouvées les premières observations publiées concernant Yersinia enterocolitica.

La plus ancienne souche connue semble être celle isolée en 1923 aux Etats-Unis. Il en est mention dans "L'animal Report of the division of labaratories and Research" en 1933 par GILBERT (18), elle provenait d'une lésion cutaneo-granulomateuse ulcéré du menton avec Adenite cervicale. La publication mentionne une seconde souche isolée en 1932 par MACIVER et PIKE (35) isolé de lésion de la face.

En 1938 un 3ème cas y est rapporté, isolée chez un garçon atteint d'enterocolite aigûe mortelle.

Au total, une quinzaine de souches ont ainsi été décrites aux ETATS-UNIS de 1923 à 1937 par GILBERT, SCHLEIFSTEIN, COLEMAN et CLARK (18.19.20.21.64.67.68.11.12.)

En 1943 SCHLEIFSTEIN et COLEMAN (67.68) proposent le nom de "Bactérium enterocoliticum" pour désigner ces germes en raison des manifestations enteriques qu'ils entraînent le plus souvent.

En 1947 SCHLEIFSTEIN et CLARK (66) signalent l'isolement du germe dans quatre échantillons de fèces provenant d'un garçon de sept ans

atteint d'une diarrhée sévère.

FREDERIKSEN au Danemark retrouve une souche humaine isolée d'une culture d'urine par KRISTENSEN entre 1926 et 1932 et déposée en collection au statenserum Institut de COPENHAGUE.

Mais c'est en 1949 qu'en Suisse HASSIG KARRER et PUSTERLA (24) publient deux observations de septicémies mortelles dont l'aspect clinique et l'évolution évoquent fortement les septicémies à bacille de Malassez et Vignal. Toutefois les germes isolés présentent trop de caractères atypiques pour être considéré comme tel.

C'est vers 1958 que les isolements de Yersinia enterecolitica commencent à se faire de façon régulières dans un contexte endémique ou parfois lors de véritables épidémies.

En effet, c'est à cette date que le Dr. A. LUCAS, Directeur du Laboratoire Central de recherche vétérinaire du Ministère de l'agriculture, isole Yersinia enterecolitica à partir de cadavres de lièbres provenant de différentes régions de France; suivie en 1959 par deux épizooties survenues chez porcs en Algérie (RAMPON). Mais ce sont les épizooties survenues dans les élevages de chinchillas entre 1960 et 1964 qui donneront l'impulsion à l'étude approfondie de ce germe.

D'après WAUTERS (74) l'infection a débuté au Danemark en 1960 probablement par l'importation d'animaux provenant d'Amérique du Nord; furent ensuite touchées, la Suisse (BECHT 1962), la Hollande (AKKERMAS et TERPSTRA 1963 DANIELS et GOUDZWAARD 1963), l'Allemagne (KNAPP et THAL 1963, SIEGMANN 1965) ce qui amena les premières descriptions systématiques de Yersinia enterocolitica (KNAPP et THAL 1963, FREDERIKSEN 1943, H.H. MOLLARET 1964, 1965). (29.16.44.41.)

L'isolement de Yersinia enterocolitica chez l'homme de façon régulière date de 1963, WILLERS en Suisse à partir d'un cas de diarrhée, la même année WAUTERS en Belgique chez un enfant, en 1963 CARSON, RYD et STERNBY en Suède isolent deux souches chez des sujets atteints d'adénite mésentérique avec lésions iléales (10) en 1964 une nouvelle souche est isolée en Belgique (15), à partir de 1966 le nombre d'isolements réalisés chez l'homme progresse très rapidement :

NILEHN (54) en Suède publie une étude portant sur 80 souches ; en

Belgique WAUTERS, VAN DE PITTE .
40 souches d'autres pays enfin viennent s'ajouter à la liste :

Finlande (AHVONEN), Canada (LAFLEUR), Afrique du Sud (KOORNOF), Congo (MAKALU), Tchécoslovaque (RAKOOKY), France (CHICHE (83) à partir d'une coproculture, TOURNIER, RICKNER, SCAVIZZI à Bicêtre, à partir d'hémoculture (52).

Le nombre de souches (plus de 1300 à ce jour) parvenues au centre de Yersinia de l'Institut Pasteur à Paris, alors qu'il n'y en avait que deux cents en décembre 1967, fait dire à WAUTERS (74) qu'il s'agit là d'un germe nouveau "dont l'apparition véritablement explosive vers "1958 sur la scène de la pathologie vétérinaire d'abord, de la médecine "humaine ensuite, n'ont aucun précédent parmi les malades bactériennes "étudiées durant ces dernières décades; en effet, les nouvelles situ- "ations apparues actuellement en pathologie infectieuse, résultent toutes "nouvelles conditions engendrées par les progrès de la médecine : "antibiothérapie, hospitalisation, causes iatrogène diverses... La "raison pour laquelle Yersinia enterocolitica s'est brusquement manifes- "tée au cours de ces dernières années, entraînant souvent des tableaux "cliniques stéréotymiques reste sans explication à l'heure actuelle".

---

2) L'ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES.

Quelques auteurs ont étudié la sensibilité de Yersinia entérocolitica à différents antibiotiques par la méthode des disques.

1. STRUVE (71) le premier en 1963 a étudié la sensibilité de 36 souches de Yersinia entérocolitica et arrive aux conclusions suivantes :

Toutes les souches sont sensibles à : streptomycine, kanamycine, chloremphenicol, colimycine,

Résistentes à : la pénicilline G et à la plupart des sulfamides.

2. MOLLARET (36) en 1966 teste 115 souches et les trouve toutes sensibles à la streptomycine et au chloramphenicol.

3. GRAUX et WAUTERS (22) au cours d'une étude d'une infection familiale à Yersinia entérocolitica, trouvent les résultats suivants :

Les germes sont sensibles in vitro à : Streptomycine, kanamycine, colistine, chloromycétine, furadoïne, tétracycline, très sensible à : trisulfamide, peu sensibles à : ampicilline, et enfin résistants à : pénicilline G.

4. NILEHN (62) toujours par la méthode des diques, a testé 28 souches d'origines diverses tant humaines qu'animales. Les résultats montrent le peu de sensibilité de ces germes à l'Ampicilline et la grande sensibilité aux amminosides,
Chloramphenicol, tétracycline, colistine et sulfamides.

5. Enfin WAUTERS (74) a déterminé par une méthode de dilution en eau peptonée la concentration minima inhibitrice vis-àvis de l'ampicilline pour une vingtaine de souches. Ces C.M.I. oscillaient entre 3 et 12,5 mcg/ml.

NOMENCLATURE ET TAXONOMIE

En 1939 SCHLEIFSTEIN et COLEMAN (67) publient les cinq premières souches humaines isolées aux Etats-Unis comme "unidentified microorganisms resembling B. ligneresi and pseudo - tuberculosis".

En 1943, ces deux auteurs (68) proposent le nom de "Bactérium enterocolitcum", pour désigner les souches connues.

En 1949 HASSIG et coll. rapprochent leur deux souches isolées de septicémies humaines de Yersinia pseudo - tuberculosis mais ne leur donnent pas d'appellation. (24)

En 1961 DICKINSON et MOCQUOT (15) appellent leur souche "pasteurella pseudo -tuberculosis type B" tandis qu'en 1963 DANIELS et GOUDZWAAD (14) d'une part, et KNAPP et THAL (29) d'autre part proposent la dénomination : "Pasteurelle X".

En 1964, MOLLARET propose le démembrement du genre pasteurella et la creation du genre Yersinia pour y inclure Yersinia Pestis, Yersinia pseudo - tuberculosis et préfère le terme provisoire de "Germe X". La même année FREDERIKSEN (16) propose la dénomination de Yersinia enterocolitica, actuellement admise par tous les auteurs.

En 1968, MARTILEUSKIJ (34) suivant en cela FREDERIKSEN inclut le genre Yersinia dans la famille des enterobactériacés.

I

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

1) MORPHOLOGIE

Les auteurs sont unanimes pour décrire Yersinia enterocollitica comme un cocobacille gram négatif avec tendance à la coloration bipolaire, dont les dimensions sont comprises entre 0,99 et 3,54 m de longueur sur 0,52 à 1,25 m de largeur (NIHLEN 60)

2) MOBILITE

Caractère essentiel de Yersinia enterocolitica la mobilité n'apparait pas à 37° mais à des températures inférieures à 30°. Tout comme Yersinia pseudo tuberculosis cette mobilité est dûe à une ciliature péritriche.

3) CARACTERES CULTURAUX

Yersinia enterocolitica pousse facilement sur les milieux usuels en aérobiose et anaerobiose et admet des gammes de températures étendues allant de 4 à 43°. Ses exigences nutritives ont été précises par BURROWS et GILLET (9).

4) CARACTERES METABOLIQUES

De nombreux auteurs ont étudié les caractères biochimiques de Yersinia enterocolitica : STRUVE (71) DANIELS (1314) KNAPP et THAL (29) MOLLARET (36 à 52) FREDERIKSEN (16) NILEHN (54 à 62).

A. Propriétésmétaboliques générales.

a) Systèmes enzymatiques oxydatifs.

Yersinia enterocolitica comme les autres enterobactériacés est catalase + oxydase -.

b) Réduction des nitrates

La réduction des nitrates est variable selon l'origine des souches, en effet les souches de lièvres font exception et ne réduisent pas les nitrates en nitrites.

c) Réduction du tétrathionate

Toutes les souches étudiées ne réduisent pas la tétrathionate en thiosulfate (H.H. MOLLARET et CHEVALIER 1965) et H.H. MOLLARET et LUCAS 1965).

B. Métabolisme des substances hydrocarbonées

a). Sont régulièrement attaqués en moins de trois jours à 22°, 25°, et 37°, glucose, Mannitol, Levulose, Mannose, Cellobiose, Arabinose, Galactose, Maltose.

WAUTERS et NILHEN signalent une fermentation régulière mais parfois tardive du glycerol enparticulier à 37°.

b) Ne sont jamais attaqués par Yersinia enterocolitica : Adonitol, Dulcitol, Rhamnose, Raffinose, Inuline.

c) Les autres hydrates de carbone présentent un intérêt particulier car leur fermentation permet en partie la subdivision de l'espèce Yersinia entérocolitica en différents biotypes (NILHEN (62) WAUTERS (74).

1. Le lactose et le Xylose.

NILEHN (62) a étudié le mode d'attaque du lactose sur le milieu oxydation fermentation de HUGH et LEIFSON (25) : en dehors des biotypes 4 et 5 chez lesquelles l'attaque est négative ou tardive les autres biotypes utilisent le lactose par voie oxydative en moins de 48 heures.

WAUTERS (74) tout en soulignant ce résultat surprenant pour un

germe faisant partie des entérobactériacées note qu'il se produit parallèlement à une attaque rapide du xylose qui survient aussi bien en milieu liquide usuel et qui serait donc de donner une orientation rapide vers un biotype.

2. La recherche de la β galactosidase est positive pour les biotypes I à 4, négative pour les biotypes 5 qui contient les souches de lièvres.

3. Le saccharose : Yersinia entérocolitica attaque le saccharose à l'inverse de Yersinia pseudo tuberculosis mais les souches de lièvres font encore ici exception et fermentent le saccharose tardivement ou sont complètement négatives.

4. Le théhalose : ce diholoside est attaqué constamment et rapidement par toutes les souches sauf celles isolées de lièvre (MOLLARET et LUCAS 50).

5. Le sorbose : toutes les souches fermentent ce sucre sauf les souches de lièvre qui se comportent de façon variable (MOLLARET 50).

6. Le sorbitol : il n'est pas non plus attaqué par les souches de lièvres.

7. La Salicine : seule les souches du biotype I de NILLEN (54) fermentent rapidement la salicine mais WAUTERS (74) note une fermentation du glucoside chez quelques souches qui n'appartiennent pas à ce biotype et n'accorde pas à ce test une valeur suffisante pour la différenciation en biotypes.

8. L'esculine : seule les souches du biotype I de NILEHN attaquent ce sucre. WAUTERS (74) note là encore de nombreuses exceptions.

C. PRODUCTION DE GAZ LORS DE L'ATTAQUE DES HYDRATES DE CARBONE.

Ye est considéré comme peu ou pas gazogène par la majorité des auteurs (29,45,54). Toutefois WAUTERS (74) note une production de gaz en glucose constante à condition d'utiliser un milieu tamponné préparé depuis 3 à 4 semaines l'âge du milieu de culture étant très important sur les milieux fraichement autoclavés il n'y a pas de production de gaz alors que cet auteur obtient un dégagement gazeux aussi abondant que celui produit par Escherichia Coli dans un milieu ayant séjourné cinq mois au Laboratoire. Seules les souches de lièvres du biotype 5 font exception et ne produisent pas de gaz.

D. AUTRES REACTIONS EN RELATION AVEC L'ATTAQUE DES HYDRATES DE CARBONE.

1. Production d'acetylmethylcarbinol.

La réaction de WOGES-PROSKAVER est négative à 37° alors que la majorité des souches produisent de l'acétylmethylcarbinol à 22°. Sur 240 souches testées, WAUTERS (74) ne note que huit exceptions concernant les souches de collection isolées depuis longtemps.

2. Réaction au rouge de méthyle :

Selon tous les auteurs la réaction au rouge de méthyle est positive aussi bien à 22°C qu'à 37°.

3. Action sur le citrate de sodium.

Le citrate n'est jamais utilisé sur le milieu de Simons.

E. METABOLISME DES SUBSTANCES AZOTEES.

1. Pouvoir protéolytique : Yersinia enterocolitica ne présente aucun pouvoir protéolytique.

2. Décomposition de l'urée :

En dehors d'une souche isolée par VAN NOYEN, ISEBAERT et VANDEPITTE (73) en 1969 toutes les autres souches isolées à ce jour possède une uréase.

WAUTERS conseille l'emploi du milieu urée-indole qui donne une hydrolyse de l'urée plus rapide que sur le milieu de CHRISTENSEN fait remarquable que note cet auteur contrairement aux autres tests biochimiques la décomposition de l'urée est plus rapide à 37° qu'à 22°.

F. METABOLISME LIPIDIQUE.

C'est WAUTERS (74) qui le premier a décrit la présence d'une lécithinase chez Yersinia entérocolitica, antérieurement à son travail (1970) la littérature ne fait pas mention de cette propriété chez ce germe.

Cet auteur recherche cet enzyme sur gélose au jaune d'oeuf, il note chez les souches lécithinase positives une clarification du milieu suivie d'une précipitation secondaire dûe à la libération d'acide gras. Cette lécithinase doit être recherchée à 22° 25° et pour WAUTERS ce test présente une importance pour la détermination des biotypes.

G. PRODUCTION DE CATABOLITES.

1. Indole : tant WAUTERS (74) que NILEHN (55) considère que ce test est un des plus importants pour départager les biotypes de Yersinia entérocolitica mais les résultats de ces deux auteurs sont différents. Selon WAUTERS , la raison essentielle de cette divergence réside dans les délais de lecture et de la température d'incubation, les milieux utilisés par ces auteurs étant très voisins et le révélateur (Réactif de KOWACS) identique.

WAUTERS propose le protocole suivant concernant la recherche de l'indole : incubation en eau peptonée à 1% (bacto-tryptone) en résultat positif n'est enregistré, même en prolongeant l'incubation durant 3 semaines.

2. Acide nitreux :

Toutes les souches connues ne produisent pas d'acide nitreux en milieu dépourvu de nitrate (H.H. MOLLARET et CHEVALIER).

3. Recherche de H_2S (hydrogène sulfuré)

Yersinia entérocolitica ne produit pas d'hydrogène sulfuré sur les milieux usuels, toutefois FREDERICKSEN (16) en décèle des traces en recherchant la présence de H_2S sur milieu gélatine contenant du Fe

4. Recherche de phénylalanine désaminase, et de tryptophane désaminase : toujours négative pour Yersinia entérocolitica.

Ce test présente une importance particulière : en effet les souches uréase + écartées en pratique bactériologique courante ne doit pas être éliminé avant une recherche de phénylalanine désaminase. En effet, Yersinia entérocolitica et les protéus sont uréase +, mais seuls les protéus sont phyénylalanine désaminase + alors que toutes les souches de Yersinia entérocolitica sont phénylalanine désaminase.

5. Arginine lysine ornithine décarboxylase :

Toutes les souches de Yersinia entérocolitica sont arginine et lysine décarboxylase, alors que l'ornithine décarboxylase est + à 22° contrairement à Yersinia pseudo tuberculosis, mais ici encore les souches de lièvres font exception.

Cette réaction est aussi également très influencée par la température : elle est négative à 37°.

Au terme de cette étude bactériologique, il convient de préciser que le diagnostic différentiel de Yersinia entérocolitica est un diagnostic différentiel d'entérobactéries. En effet Y. C. possèdent les critères actuellement admis qui définissent une entérobactérie.

Cette opinion est confirmé par le fait que le diagnostic en pratique bactériologique courante s'établit facilement au moyen de galeries d'identification VIXOTABS-API dont nous nous servons quotidiennement pour l'identification des entérobactéries.

H. STRUCTURES ANTIGENIQUES.

WINBLAD le premier (76_77) a étudié les antigènes de Yersinia enterocolitica en se limitant en vérité à l'étude des antigènes somatiques.

Après lui AHVONEN (1-2) puis FRIBOURG-BLANC (17) ont montré une parenté antigénique entre certaines souches des Yersinia entérocolitica et les Brucella.

Enfin WAUTERS (74) a entrepris une étude systématique des antigènes O et H de Yersinia entérocolitica en s'appuyant sur le premier schéma antigénique établi par WINBLAD, ce travail de WAUTERS fut entrepris en collaboration avec Mr. LE MINOR, chef de laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris, et les résultats rapportés par ces auteurs est le fruit d'une collaboration entre ces deux laboratoires.

A/ ANTIGENES O

Les antigènes O ont les mêmes propriétés que ceux des autres entérobactériaceaes mais chez les Yersinia une difficulté majeure vient du fait de la tendance des colonies à devenir "Rough". Les souches, en phase S doivent être cultivées sur gélose ordinaire à 22° durant 24 à 36h.

En accord avec LE MINOR, WAUTERS met en évidence 17 facteurs O distincts chez Yersinia entérocolitica.

Nous reproduisons ci-dessous le tableau de ces antigènes O de Yersinia entérocolitica d'après WAUTERS.(74) :

GROUPE	FACTEURS O	SOUCHES TYPES	ORIGINE
1	O : 1,2a,3	135	animale chinchilla
2	O : 2a,2b,3	178	lièvre
3	O : 3	134	homme
4	O : 4	96	chinchilla
5	O : 5	123	vache
6	O : 6	102	homme
7	O : 7,8	106	cobaye
8	O : 8	161	homme

9	0 : 9	211	homme
10	0 :10	551	homme
11	0 :11	105	homme
12	0 :12	103	mouton
13	0 :13,7	553	homme
14	0 :14	480	homme
15	0 :15	614	homme
16	0 :16	867	homme

B/ ANTIGENES K :

WAUTERS a montré l'existence d'un antigène de surface thermolabile capable de bloquer l'agglutination de l'antigène O. Cet antigène de surface a été appelé K:I et n'est présent que dans le groupe O : 10, ce groupe n'est représenté que par quatre souches (Ye 551 - 474 - 500 - 679 - nomenclature du centre national des Yersinia de L'Institut Pasteur à Paris).

C/ ANTIGENES H :

Du fait de la propriété de Yersinia entérocolitica d'être immobile à 37° et mobile au dessous de 30°, la préparation des antigènes H présente quelques difficultés. Les résultats obtenus par WAUTERS montrent une structure antigénique H complexe 15 facteurs distincts ont été mis en évidence à ce jour.

Selon LE MINOR l'antigène H est monophasique.

I. LYSOTYPIE.

Deux groupes d'auteurs ont étudié la fréquence de la lysogénie chez Yersinia entérocolitica, il s'agit d'une part de MOLLARET , NICOLAS et BRAULT (47) et d'autre part NILEHN et ERICSON (59) bien que ces deux travaux ont été même de façon indépendante et à l'aide de phages différentes il en ressort :

- les souches indole + sont insensibles aux phages utilisés

et doivent être considérés comme non typable. Elles appartiennent au lysotype 10 de NICOLE et MOLLARET.

Les souches indoles sont pratiquement toutes typables.

J. SUBDIVISION DE L'ESPECE Y. ENTEROCOLITICA ET CLASSIFICATION GENERALE DES SOUCHES.

NILEHN (54.55.62) a tenté la première de grouper les souches de Yersinia entérocolitica en biotypes sur la base de caractères biochimiques distinctifs.

WAUTERS (74) en 1970 propose un nouveau schéma des biotypes de Yersinia entérocolitica en réduisant le nombre de tests biochimiques et propose également une classification générale des souches de Yersinia entérocolitica.

Nous reproduisons ci-dessous des deux tableaux.

BIOTYPES DE Y. ENTEROCOLITICA (d'après WAUTERS)

Biotypes	1	2	3	4	5
Lécithine	+	-	-	-	-
Indole à 29°	+	+	-	-	-
Lactose (oxyd.) 48h.	+	+	+	-	-
Xylose 48h.	+	+	+	-	-
Nitrate	+	+	+	+	-
Tréhalose	+	+	+	+	-
Ornithine	+	+	+	+	-
β galectosidase à 29°	+	+	+	+	-

CLASSIFICATION GENERALE DES SOUCHES DE Y. ENTEROCOLITICA.

Indole - typable par phage de lysogénie	Groupe 1°	Biotype	3	chinchilla
	Groupe 2	Biotype	5	lièvre
	Groupe 3	Biotype	4	homme-porc
	Groupe 15(1)	Biotype	4	homme
Indole +non typable par phages de lysogénie — Lécithine +	Groupe 4, Groupe 5 A, Groupe 6, Groupe 7, Groupe 8, Groupe 10, Groupe 13, Groupe 14, Groupe 16	Biotype	1	Pas de conclusion escologique possible pour l'instant.
Indole +non typable par phages de lysogénie — Lécithine -	Groupe 11(2), Groupe 12	Biotype	2	Pas de conclusion escologique possible pour l'instant.
	Groupe 5 B		6	Pas de conclusion escologique possible pour l'instant.
	Groupe 9	Biotype	2	homme

° Groupe sérologique.

(1) une seule souche (N° 614) non typable par phage à l'heure actuelle.

(2) une seule souche (N°105) possédant une lécithinase lente (4 à 5 jours).

II

ETUDE CLINIQUE DE L'INFECTION A YERSINIA ENTEROCOLITICA

Dans une revue générale récente H.H. MOLLARET (53) fait le point concernant les aspects cliniques de l'infection humaine à Yersinia entérocolitica et montre le grand polymorphisme clinique des infections dûes à ce germe. Nous décrivons ici, brièvement les différents syndromes dûs à l'infection par ce germe en suivant leur ordre de fréquences.

1°) Les formes entéritiques, ce sont de loin les plus fréquentes (75% des cas) le tableau en est habituellement stéréotype : il s'agit d'une gastro-entérite que rien ne distingue particulièrement. Seul le laboratoire dans ce cas permet de faire la distinction entre une salmonellose, une shigellose ou une Yersiniose. Il existe évidemment de nombreuses formes cliniques depuis les formes graves avec déshydratations jusqu'aux formes discrètes, sans signes particuliers que ne sont dépistées que lors de coproculture systématique.

2°) Les syndromes aigus de la fosse iliaque droite.

Plusieurs auteurs depuis 1963 ont publié des observations de ce type. A l'heure actuelle il n'est pas possible d'individualiser d'une part une forme "pseudo appendiculaire" d'autre part une forme typique d'Adénitie mésentérique. Selon MOLLARET (53)"S'il n'existe pas d'observation d'appendicite aigue isolée à Yersinia entérocolitica, l'atteinte appendiculaire existe mais elle est toujours accompagnée de lésions de la région iléo-caecale".

3°) L'Erythème noueux: cet aspect clinique de l'infection à Yersinia entérocolitica présente la particularité d' être prédominant dans le sexe féminin et toujours chez les adultes (MANNUKSELA et AHVONEN (23) WINBLAD (28).

L'éruption en elle-même ne présente aucune particularité . Le diagnostic ne peut être affirmé là encore que par l'isolement du germe par coproculture ou par le sérodiagnostic qui est positif dès le début de l'éruption.

4°) Les formes septicémiques :

Ces formes rares (moins de vingt cas à ce jour), de connaissances récentes (en dehors des deux observations de HASSIG et COLL. (24) qui datent de 1949, les autres publications sont postérieures à 1967, sont caractéristiques par leur granite et surtout par leur apparitions sur des terrains particuliers : il s'agit en effet d'une part de sujet âgé, alcoolique ou diabétique (HASSIG (47) MOLLARET et COLL (52) ou encore de sujet jeune atteint de maladies graves: hémopathies, leucémies, thalassémies (6) sujet transfusé, hémodialisé ou subissant des traitements immuno dépresseurs (52).

5°) Les autres formes cliniques, ces formes rares ont été décrites par certains auteurs,

- les formes cutanées ou cutanées ganglionnaires se présentent sous les formes pyodermite associées à une adénopathie (33).

- Les formes articulaires se présentent sous formes d'une polyarthrite aigue, ici encore, seul le laboratoire permet de faire le diagnostic par isolement du germe par coproculture ou par le séro diagnostic qui est positif alors que l'épreuve au latex, la réaction de WAALER Rose et la recherche des antistreptolysines sont négatifs.

Les autres formes cliniques, très rares ou même uniques, sont à l'heure actuelle difficiles à décrire ; AHVONEN et SIEVERS (4) ont décrit un cas de syndrome de Reiter avec séro aglutination de Y. E. positive.

BLUM et VIARD (6) ont décrit un cas de localisation osseuse au cours d'une septicémie ainsi que RABSON (83) qui a isolé Y. entérocolotica à partir d'une ostéite du pariétal, enfin des cas d'atteinte oculaire associés soit à un syndrome digestif soit à des arthrolgies ont été signalés par certains auteurs (AHVONEN (34) RABSON (83).

Comme le dit très justement H.H. MOLLARET (53) " il ne peut être question de prétendre individualiser d'autres aspects cliniques à partir d'observations uniques ou rares, mais d'inciter à rechercher le rôle de Yersinia entérocolitica dans des cas similaires".

Il ne saurait être question ici d'entreprendre l'étude épidémiologique de Yersinia entérocolitica, nous nous contenterons de rappeler le travail de SIMOND (69) et la revue générale de H.H. MOLLARET (53).

III

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES INFECTIONS

A YERSINIA ENTEROCOLITICA

1) Diagnostic direct : ISOLEMENT DU GERME.

La mise en évidence de Yersinia entérocolitica dans le sang ou dans le ganglion mésentérique ne pose pas de problèmes particuliers, les produits pathologiques étant habituellement mono-microbiens. Par contre, la recherche dans les selles et l'appendice nécessite l'utilisation de milieux sélectifs et de milieux d'enrichissement.

A) Survie du germe dans les fèces.

La survie de Yersinia entérocolitica n'excède pas 3 jours dans une selle conservée à la température du laboratoire, par contre, le liquide de BANGXANG et ELIOT (5) permet une bonne conservation du germe, en particulier à 4°.

B) Milieux sélectifs pour l'isolement direct :

Peu d'auteurs ont décrit les conditions optimales d'isolement de Yersinia entérocolitica. STRUVE (71), VAN NOYEN et VANDEPITTE (72), VAN NOYEN, VANDEPITTE et [illegible] (73) ont décrit les conditions de leurs isolements. NILEHN (54) a publié une étude expérimentale sur la valeur de différents milieux d'isolements mais c'est WAUTERS (74) qui s'est attaché à ce problème. Nous nous contentons ci-dessous de résumer les données auxquelles il est arrivé.

1°) Il rejette les milieux peu sélectifs tel que le milieu de MAC CONKEY , d'ENDO, de DRIGALSKI et la gélose lactosée au pourpre de Bromocrésol. Il rejette également le milieu de KRISTENSEN trop inhibiteur.

2°) Il préconise l'emploi de la gélose S.S. et de la gélose au désoxycholate-citrate-lactose (D.C.L. de [illegible]) (32) , modifiée par HYNES (26 Ce milieu D.C.L. est reconstitué avec une eau de P.H. 7,5 optimum pour le développement de Yersinia. En effet, un P.H. inférieur à 7, retarde très nettement le développement des Yersinia. Enfin, la température d'incubation idéale est de [illegible]. Pour les coprocultures de routine, le développement des autres entéro-pathogènes se faisant à 37°, WAUTERS préconise une incubation de [illegible] 16 heures à 37° la culture étant

placée secondairement à la température du laboratoire pendant six à huit heures.

Le délai d'apparition des colonies est classiquement supérieur à 24 heures sur les milieux S.S. et D.C.L. Toutefois, WAUTERS propose l'examen des colonies à la loupe binoculaire (grossissement X) en transillumination oblique après 18 heures d'incubation à 29°.

Selon cet auteur, l'aspect des colonies des groupes sérologiques 3 et 9, les seuls couramment rencontrés en pathologie humaine, est caractéristique : "elles ont une couleur légèrement verdâtre, mâte, présentant un grain assez fin qui les rend homogènes, excepté en périphérie où il existe un halo flou, non précisé, très caractéristique. Elles atteignent un peu moins d'1 mm à ce stade."

C) Les Milieux d'enrichissement.

WAUTERS (74) a testé différents milieux d'enrichissement et a fait une étude comparative très complète de la valeur enrichissante de ces milieux sur des échantillons fécaux ou appendiculaires.

Il arrive aux conclusions suivantes :

1°) Le milieu au sélénite-novobiocine (28,31) permet un enrichissement rapide à 37° mais manque de sélectivité.

2°) le milieu au sélénite additionné de 0,007% de vert de malachite (milieu S.V.M.) donne des résultats supérieurs au milieu précédent à condition que l'incubation soit de 2 à 3 jours. Toutefois, son pouvoir inhibiteur est insuffisant en ce qui concerne les pseudomonas, certains entérobacters et les protéus morgani.

3°) Enfin, WAUTERS préconise essentiellement le milieu de RAPPAPORT (64,65) auquel il apporte des modifications dans la concentration en agents sélectifs. Il l'appelle R.M.B (RAPPAPORT modifié B) ce milieu modifié contient 3,5% de MgCl 2 au lieu de 4% et 0,0013% de vert de malachite au lieu de 0,012%.

2) Diagnostic Indirect :

A. LE SERODIAGNOSTIC.

Le séro agglutination est utilisé par la plupart des auteurs : MOLLARET (44), WINBLAD (76,82), AHVONEN (3,4), seul PAUCKOVA (63) préfère utiliser l'hémagglutination.

Quelle que soit la forme clinique, le séro-diagnostic est pratiquement toujours positif après quelques jours d'évolution et constitue de ce fait un bon test diagnostic complétant utilement la recherche du germe. Toutefois, l'âge du malade et la forme clinique influencent le taux des anticorps.

Il convient enfin de noter que la spécificité du séro-diagnostic varie selon le type sérologique des souches.

Si le diagnostic sérologique pratiqué au moyen d'une souche de type 3 est très spécifique, AHVONEN (12) a constaté l'existence de réactions croisées entre Yersinia entérocolitica du séro type 9 et Brucella abortus

- Les sérums des malades infectés par des souches du groupe 9 agglutinent Brucella à un titre en général inférieur de 2 dilutions (WAUTERS). Inversement lors d'un sérodiagnostic de WRIGHT, il faudra tenir compte de cette communauté antigénique.

De même, immunofluorescence indirecte, FRIBOURG-BLANC (17) note que les sérums anti-brucella réagissent avec Yersinia entérocolitica du type 9.

Enfin, WAUTERS et MOLLARET ne trouvent aucune réaction croisée entre Yersinia entérocolitica et Francisella Tularensis.

B. INTRA-DERMO-REACTION.

Si l'intra dermo réaction est une épreuve excellente pour le diagnostic d'infection à Yersinia pseudotuberculosis, MOLLARET (37) juge les résultats décevants pour le diagnostic d'infection à Yersinia entérocolitica et donne les raisons suivantes :

" Dans l'infection à Yersinia pseudotuberculosis, l'intradermo réaction est positive quel que soit le type sérologique de la souche en cause ou de la souche servant à préparer l'allergène; au contraire, dans l'infection à Yersinia entérocolitica , chaque malade semble ne réagir qu'à un seul allergène provenant d'une souche du même groupe que celle qu'il a infectée".

IV

ETUDE DE LA SENSIBILITE

AUX ANTIBIOTIQUES IN VITRO

1) Matériel et Méthode :

a) Les souches utilisées nous ont [illegible] par le Centre National des Yersinia de [illegible] Le Professeur H.H. MOLLARET). Pour le classement de ces souches nous utiliserons la dénomination admise par ce centre, dans la mesure d[illegible]possible, nous donnerons les dénominations synonymes et l'origine de ces souches. Sur les dix sept souches isolées d'hémocultures à ce jour, nous avons pu en étudier quatorze d'entre elles. Nous avons inclus à cette étude dix autres souches diverses pour comprendre si le comportement des souches isolées d'hémocultures avaient un comportement particulier vis-à-vis des antibiotiques. A titre de contrôle, nous avons inclus deux souches de références : E. Coli 54/127, ATCC 10.536 et Klebsiella pneumoniae CIP 153 : ATCC 10 031 qui nous été fournies par Monsieur le Docteur CHABBERT (service de bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur à PARIS).

b) Les souches isolées au cours de septicémies.
(observations cliniques, évolution et traitements).

1/ Yersinia 160 : Il s'agit de l'une des deux observations de septicémies humaines à Yersinia [illegible] publiée en [illegible] par [illegible] KARRER et PUSTERLA (24) : malade de 60 ans [illegible] chez [illegible] titue presque d'emblée, un état général [illegible] avec [illegible] rapide, céphalées, adynamie, température en plateau de [illegible] sans dissociation du pouls, l'examen ne révéla qu'un foie sensible et une rate [illegible] de volume, l'évolution fut fatale en 17 jours.

Le malade avait été traité à la pénicilline G.

2/ Yersinia 205 ([illegible] OMLAND, P.P. [illegible], [illegible], [illegible] ([illegible]): Homme de 69 ans hospitalisé pour coma diabétique le 25 septembre 1967 à l'hôpital de LILLEHAMMER COUNTRY.

Son diabète traité par le tolbutamide et le régime durait depuis 6 ans sans complication.

8 jours avant son admission, l'apparition de vomissements, de diarrhée et d'[illegible] persistant pendant 3 jours, amena le malade à consulter : les urines [illegible] sucre [illegible]

pour 1000. Le tolbutamide est augmenté mais l'asthénie demeure intense.

Le 24 septembre au soir, surviennent deux crises convulsives sans perte de connaissance; celles-ci s'installent progressivement et le lendemain matin, le malade est dans le coma lors de son admission.

A l'examen : Coma complet, déshydratation considérable, les extrémités sont chaudes et sèches, la tension est à 8,5-8,6; le pouls est faible avec une fibrillation atriale. La respiration est profonde et rapide, la température à 40°C. La nuque est raide sans autres signes d'irritation méningée, les deux bras et la jambe gauche sont remarquablement rigides, les reflexes cutanés plantaires sont normaux, la glycémie atteint 2 grammes pour 1000, la créatininémie 33mg pour 1000. Il existe une légère leucocytose, le liquide céphalo-rachidien est normal, de même que l'hémoblobine, la vitesse de sédimentation et la concentration en électrolyte.

La radio thoracique révèle une image de congestion pulmonaire. L'état du malade déclina rapidement : la [illegible] Une légère dose d'aramine entraîna une amélioration immédiate [illegible] que le malade puisse parler. Il diagnostic de [illegible] envisagé, ainsi que celui de [illegible] de la pénicilline G, de la sédilamide, de l'aramine, [illegible] 4 heures, il mourut brusquement le 26 septembre.

3/ Yersinia [illegible] (7).

Il s'agit d'un cas d'abcès multiples de foie à Yersinia qui, bien qu'il n'ait pas [illegible] d'hémoculture (comme dans les deux cas de [illegible]) peut être rattaché aux observations de septicémie par les lésions découvertes à l'intervention chirurgicale : il s'agissait d'une femme de 40 ans sans antécédents particuliers, hospitalisée au cinquième jour d'une fièvre continue à 40-41°C. La constatation d'une tumeur [illegible] de l'hypochondre droit fit suspecter une cholécystite, la laparotomie révéla un foie augmenté de volume et [illegible] de [illegible] de

quelques millimètres à deux à trois centimètres de diamètre et dont la culture permit d'isoler Ye. La guérison fut observée après traitement par : Reverin, Kanamycine, penicilline et ampicilline.

4/ Yersinia [illegible] : Pr. KOORNHOF Johanesburg (52)

Mr. D. européen âgé de 50 ans, cirrhotique est hospitalisé en février 1968 pour un clocher thermique ; lors de l'admission, il existe une ascite discrète et une insuffisance hépatique modérée. Le diagnostic de pneumonie est envisagé mais l'image pulmonaire est normale; la culture des crachats isole E. Coli et une Klebsiella, cependant que l'hémoculture met en évidence Y.e.

Le malade reçoit pendant six [illegible] Pénicilline (quatre millions d'unité par jour et [illegible] 0,50 [illegible]ammes par jours) et [illegible] rapidement. Au [illegible] jour son sérum agglutine à 1/1280 Yersinia enterocolitica.

[illegible] Pr. KOORNHOF et Dr. RABSON Hohenesburg (5[illegible]).

[illegible]

[illegible] Yersinia [illegible] [illegible]

[illegible]

7/ Yersinia 452 : Dr. BLUM, P. VIARD et A. DACHY (6).

Une fillette sicillienne de 6 ans ½ atteinte de thallassémie majeure est hospitalisée à l'hôpital universitaire St Pierre à BRUXELLE pour une température persistante depuis un mois et une gonalgie gauche apparue depuis une semaine. Lors de l'Admission, la fièvre atteint 40°C. L'enfant est pâle, hypotrophique, il existe une hépatosplénomégalie considérable, la jambe gauche est fléchie en rotation externe, la face antérieure du tibia est chaude ; les causes classiques d'arthrite aigüe ayant été écartées, le diagnostic d'ostéomyélite reste le plus probable. Les examens complémentaires révèlent : GR: 1 444 000; GB : 3 200; Plaquettes : 40 000; VS: 174 mm, Hb : 4,02; fer sérique : 230 microgrammes; épreuves hépatiques normales sauf le thymol (15,8 UML). Les radiographies ne montrent aucune lésion suspecte d'ostéomyélite, cependant, la persistance d'une limitation des mouvements sur la hanche gauche incite à ponctionner cette articulation le 3e jour : la ponction reste blanche.

Plusieurs hémocultures sont pratiquées dont la première isole Y. entérocolitica. Selon les indications de l'Antibiogramme, l'enfant reçoit Ampicilline et Kanamycine par voie intra-veineuse. La température se maintient à 40° durant une semaine au terme de laquelle apparaît un gonflement douloureux du pied droit, sans lésion visible à la peau.

Au 16e jour de l'hospitalisation, la Kanamycine est remplacée par le Chloramphénicol. Au 21e jour un nouvel examen radiologique met en évidence une cotéite au 1er cunéiforme. La ponction ramène un pus d'où est à nouveau isolé Y.E. Un nouvel antibiogramme fait rajouter la Streptomycine au traitement. Quatre jours après cette nouvelle association soit cinq semaines après l'admission survient une luxation de la hanche gauche par destruction du cotyle. L'incision de la capsule articulaire découvre un pus stérile et une nécrose complète de la tête fémorale qui doit être réséquée. La guérison est finalement acquise après trois mois d'hospitalisation.

8/ Yersinia 453 : Dr. D. BLUM, P. VIARD et A. DACHY (6).

PA. Evangéline, fillette grecque de [illegible] mois est traitée depuis

l'âge de 15 mois pour thalassémie. Au lendemain d'une transfusion apparait une gastro-entérite aigüe entraînant l'hospitalisation. L'emblée l'état général est grave : adynamie, teint grisâtre, température sectique (37° 5 à 40°5); foie et rate sont légèrement hypertrophiés. Le diagnostic de fièvre thyphoïde est envisagé. Le lendemain, l'abdomen est ballonné, particulièrement sensible au niveau de l'hypochondre droit. La fosse iliaque droite est tendue, les oedèmes apparaissent et persistent jusqu'au 8e jour. Devant la gravité de l'état apparemment septicémique, Ampicilline et Pénicilline sont administrés par voie intra-veineuse, les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

GR : 3 350 000; Gb : 6000 dont 78% de polynucléaires; plaquettes : 40 000; sidérémie élevée; vitesse de sédimentation 10 mm. Urine : leucocyturie et nombreux cylindres granuleux pendant 4 jours sans altération de la fonction rénale. Y entérocolitica est isolée à partir de l'hémoculture pratiquée à l'entrée et n'est pas retrouvée dans les [illegible] [illegible] et le ballonnement disparaissent. [illegible], parallèlement à une amélioration de l'état [illegible] hémocult[illegible] [illegible]

9/ [illegible]

[illegible] est [illegible] de l'entrée, [illegible] sanguine [illegible] vasculaire [illegible] ci [illegible] (P[illegible]) [illegible]

avant l'hospitalisation, lors de l'apparition des premiers signes infectieux (fièvre oscillante entre 37° et 40°C, avec quelques frissons). La rate est normale, le foie un peu sensible déborde de deux travers de doigt ; les aires ganglionnaires sont libres. Les examens pulmonaires et neurologiques sont normaux.

Les examens biologiques montrent la présence de sucre, d'acétone et d'albumine dans les urines, la glycémie est de 2, 68 grammes P. 1000. La numération est à 5 200 000 Gr., 10 900 Gb dont 87% de polynucléaires neutrophiles. L'hémotocrite est de 49%, la VS est de 35 mm à la première heure, 40 mm à la 2e heure. Le taux de prothrombine est de 83 %, le test d'Owren de 54%, les transaminases : T.G.O. : 65 et T.G.P. : 80

Le bilan électrolytique du 5 novembre montre : sodium : 127 meq, potassium : 3;3 meq, chlore : 88 meq, réserve alcaline : 29 meq, protidémie : 13 meq. L'E.C.G. montre une arythmie complète par fibrillation auriculaire à 70, un axe gauche, un bloc de branche droit complet. Cinq hémocultures sont pratiquées dès l'admission le 3 novembre à 16 h, 19 h et 22 h et le 4 novembre à 1 h et 13h 30. Elles permettent toutes, l'isolement d'un Y. entérocolitica (souche Ye 644) sensible à tous les antibiotiques.

Par contre, les essais d'isolement par coproculture le 7 et le 9 novembre sont négatifs. Le sérodiagnostic est positif au 1/2 000.

Le traitement institué comprend : d'une part la réequilibration du diabète qui sera effective en deux jours grâce à l'apport hydro-électrolytique et en moyenne 40 U. d'insuline par 24h., d'autre part, un traitement anti-coagulant par héparine , puis héparinate de calcium. Le relai par les antivitamines K sera pris au 20eme jour d'hos italisation.

Sans attendre le résultat des hémocultures, une antibiothérapie est entreprise dès le 4 novembre avec l'Ampicilline (3g/24h) qui semble entraîner une défervescence rapide en 48h, mais le 4e jour de l'hospitalisation la température remonte brutalement à 40°. Trois nouvelles hémocultures sont pratiquées le 7 à 0h; 13H 30 et 19h 30 : toutes mettront en évidence Y entérocolitica. L'association pénicilline G (15 M)

colistine (6M) sera instituée le 8 et entraîne une défervescence en 6 jours qui sera définitive. Par contre, les signes inflammatoires locaux de phlébite s'accentuent, une ulcération cutanée du genou en regard de la saphène interne apparait. Le diabète étant à peu présréequilibré, une corticothérapie prudente (200 mg d'hémi-succinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse) est instituée. Les signes inflammatoires vont alors disparaître en 8 jours environ tandis que la température est redevenue normale. Le traitement antibiotique sera poursuivi pendant 6 semaines et le malade sort guéri le 18 décembre 1969.

10/ Yersinia 762 :

Ar C Von Ypersite De Shihan et stadtsbaeder (Hôpital universitaire St Pierre Louvain) (52).

Mme BA. Eliane, 24 ans a subi en 1963, après néphrectomie bilatérale, une greffe rénale suivie de plusieurs crises de rejet. Elle est ensuite maintenue sous immunodépresseur corticoïdes et hémodialyse. En octobre 1969, survient une première septicémie à Klebsiella. Le germe est également retrouvé au niveau du shunt artério-veineux. Le 3 mars 1970, un clocher fébrile à 40°C survient en fin de dialyse. Trois hémocultures pratiquées à 20 minutes d'intervalle, donnent toutes une culture de Y.e... Qui sera retrouvée le lendemain dans le sang et au niveau du shunt ainsi qu'un protéus. La guérison est obtenue avec l'association Kanamycine et colistine.

11/ Yersinia 848 : Dr. MICHELSON clinical Micro biology laboratory. City of Memphis hospital - TENNESSY (52).

Il s'agit d'un sujet masculin de 62 ans souffrant de douleurs dans le dos, la hanche gauche et les genoux. Depuis longtemps, ce sujet souffrait depuis quatre mois d'anorexie avec perte de poids importante, de nausées et vomissements. Quatre hémocultures permirent l'isolement de Ye. Ce malade fut traité par l'Ampicilline progressivement, il y eut une défervescence thermique,mais, trois semaines après le début du traitement, apparut une tumeur dans la région inguinale gauche. Il s'agissait d'un abcès diffusant jusqu'à la fosse iliaque gauche vers le caecum. Y.e. fut isolée du liquide de drainage. La guérison fut obtenue après traitement aux tétracyclines.

12/ Yersinia 849 : Dr. T.R. NEBLETT (Henry Ford Hospital DETROIT. MICHIGAN) (52).

Un homme de 67 ans fut hospitalisé pour phlébite iléo-fémorale droite. Ce sujet présentait une température nettement inférieure à la normale. Deux des cinq hémocultures pratiquées permirent d'isoler Yersinia entérocolitica. Il faut noter que ce sujet avait subi, huit mois auparavant, une résection de l'intestin pour adénocarcinome.

L'évolution fut fatale. Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement concernant le traitement entrepris.

Les renseignements concernant Ye 848 et 849 ont été fournis au Pr. H.H. MOLLARET par le Dr. R.E. WEAVER (center for disease ATLANTA Géorgie.

13/ Yersinia 874 : Dr. D. MATTELAER (Louvain) (52)

Mr. R. 21 ans est hospitalisé à plusieurs reprises pour anémie, leucocytopénie et thrombocytopénie essentielles, au mois de juin 19[illegible], il est hospitalisé à nouveau pour état fébrile avec asthénie, nausées, anorexie épistaxis et purpura. La fièvre cède transitoirement après pénicillinothérapie et transfusion , mais, dix jours plus tard, survient un clocher fébrile, l'hémoculture permet d'isoler Ye. Le séro diagnostic est positif au 1/1600. La fièvre persiste malgré l'administration de Reverin. Trois jours plus tard, la coproculture retrouve Ye. associée à Salmonella Brandebourg. La mort survient dix jours après l'isolement de Ye. L'autopsie ne montre que de multiples hémorragies au niveau des poumons, du péricarde , des muscles du rein et des surrénales.

14/ Yersinia 884 :

Cette souche fut isolée en juin 1970 chez un homme de 67 ans par le Dr. CHESSUM au St GEORGE'S Hôpital de LONDRES (83).

Nous n'avons malheureusement pu retrouver aucun renseignements cliniques concernant cette souche.

Le tableau suivant fournit les dénominations synonymes et les dates d'isolement des différentes Y.e. étudiées.

	[illegible]	pays	espèces [illegible]	Produit Patholo[illegible]	par	date
[illegible]	[illegible]	[illegible]	homme	foie	HASSIG(?)	18.10.1949
205	7766 [illegible]	Norvège	homme	sang	OMLAND	1968
206	VAN [illegible] VL [illegible]/2	Belgique	homme	Abcès du foie	THEVELIN	16. 1.1968
215	[illegible] H 6318 D B	Afrique du Sud	homme	sang	KOORNHOF	[illegible]
217	[illegible]	Afrique du Sud	homme	liquide péritonéal	KOORNHOF	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	homme	sang	[illegible]	[illegible]
452	[illegible] 19/1	[illegible]	homme	sang	[illegible]	[illegible]
455	[illegible]	[illegible]	homme	sang	[illegible]	[illegible]
644	[illegible]	[illegible]	homme	sang	[illegible]	[illegible]
762	[illegible]	Belgique	homme	sang	WAD[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	U.S.A. [illegible]	homme	sang		
[illegible]	[illegible]	[illegible]	homme	sang		
874	[illegible]	Belgique	homme	sang	WANDEPITTE	[illegible]
884	[illegible]	[illegible]	homme	sang	GUESSUM	22. [illegible]

C. Les souches d'origines diverses :

Sur les dix souches testées :

1) trois d'entre elles sont d'origine animale :
   - Ye 16 et Ye 37 furent isolées chez des lièvres.
   - Ye 113 à partir d'un cadavre de Chinchilla.

2) Les autres souches sont d'origines humaines :
   - Ye 288 et 932 furent isolées à partir de culture d'appendice.
   - tandis que Ye 305-333-324-941 et 949 furent isolées à partir de cultures de selles.

Le tableau suivant indique l'origine des souches et leur date d'isolement :

	ORIGINE				ISOLEMENT	
d'origines iverses	dénomination d'origine	Pays	Espèce Animale	Produit	par	date
16	LUCAS 407 puis LUCAS 16	France (Oise)	Lièvre	cadavre	LUCAS	29. 1.64
37	BEERENS 1	Belgique (Yprès)	Lièvre	rate	BEERENS	1.62
113	SIEGMAN 271	Allemagne (Lubeck)	Chinchilla	cadavre	SIEGMAN	15. 2.62
288	MY 30	Suède	homme	appendice	NILEHN	1966
305	MY 47	Suède	homme	selle	NILHEN	1966
333	MY 76	Suède	homme	selle	NILHEN	1967
324	MY 67a	Suède	homme	selle	NILHEN	1966
932	VAN NOGEN 1/8/70	Belgique	homme	appendice	VANNOGEN	24. 7.70
941	VAN NOGEN Ye 17/70	Belgique	homme	selle	VANNOGEN	1970
949	GRAUX 22	Belgique	homme	selle	GRAUX	18. 9.70

D. Choix des antibiotiques utilisés :

Dix antibiotiques ont été utilisés. Ils ont été choisis en fonction de leur efficacité connus sur les bacilles grams négatifs et de leur utilisation en clinique :

- Groupe de B Lactamine : Ampicilline (Am)
  Caphalotine (Cf)
- Groupe des Aminosides : Streptomycine (Sm)
  Kanamycine (Km)
  Gentamycine (Gm)
- Groupe des Polymyxines: Colimycine (CO)

- Le chloramphénicol (Cm)
- La tétracycline (Te)
- La rifampicine (Rp)
- Les sulfamides : le sulfadiazine (Su).

E. Technique :

La concentration minima inhibitrice (CMI) a été déterminée par la méthode de dilution en gélose suivant les recommandations techniques du groupe International d'étude sur les tests de sensibilité patronée par l'OMS (Stockholm 1964).

1) Les solutions d'antibiotiques sont effectuées dans de l'eau distillée stérile (à l'exception de la Rifampicine qui est , en un premier temps, dissoute dans de l'Alcool méthylique et de l'Adiazine dans de l'acide chlorhydrique normal, la solution obtenue étant secondairement neutralisée par la doude).

2) Inoculum : A partir d'un bouillon de 24 heures de chacune de ces deux souches, les germes sont dilués en eau physiologique au 10 000 ème.

3) L'ensemencement a été fait à l'aide d'un appareil de type steers (70) modifié par CHABBERT, déposant les bactéries sous forme d'un spot de 7 mm de diamètre contenant 104 bactéries.

2. RESULTATS ET DISCUSSION :

Le tableau 1 récapitule les CMI de chaque Ye examinée.
Les bactéries ont été rassemblées en deux groupes suivant leurs origines :

1) souches isolées d'hémocultures,
2) souches d'origines diverses,

Ce premier tableau montre en premier lieu :

1) la sensibilité particulière de Ye 160 : il s'agit de la 1ère souche isolée d'hémoculture (48) souche conservée au laboratoire depuis 1949, or , il est bien connu que les souches de collection perdent spontanément au bout d'un délai plus ou moins long, leurs facteurs de résistance aux antibiotiques.

2) La multirésistance de Ye 949 isolée par coproculture (Graux).

A ce propos, nous avons eu l'occasion d'examiner une seconde souche polyrésistante isolée par MARTIN : Ye 857 qui présente l'Antibiotype suivant par la méthode des disques :

- Ampicilline	I	- Tétracycline	I
- Céphalatine	I	- Chloramphénicol	R
- Streptomycine	I	- Rifampicine	S
- Kanamycine	S	- Colimycine	S
- Gentamycine	S	- Adiazine	R

La polyrésistance de ces deux souches permet d'envisager l'existence d'un facteur génétique de transfert de résistance chez Ye. comme dans les autres familles d'entéro-bactéries. La perte rapide en collection des caractères de résistances tend à faire penser qu'il s'agit d'un facteur plasmidique.

Les essais de transfert à différents récepteurs ont tous été négatifs, ce qui implique plusieurs hypothèses :

1) Il s'agirait de facteur de résistance chromosomique, hypothèse peu plausible en fonction de ce que nous savons.

2) l'hypothèse la plus vraisemblable mais qui demande confirmation est : que ces bactéries possèdent des caractères de résistances plasmidiques mais pas de facteurs de transfert (T.F.).

Souches \ CMI en µg/ml	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Te	Ep	Su
Ye 160	8	<1	4	4	<0,25	<0,25	2	1	<0,5	<2
Y.e 205	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	2	4	4	1	4
Y.e 206		[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	1	4	4	1	4
Y.e 215		[illegible]		[illegible]	1	2	2	4	1	4
Y.e 217	[illegible]	[illegible]	4	4	1	2	2	4	4	4
Y.e 378	32	128	4	4	1	2	4	4	8	16
Y.e 452	16	32	4	4	1	1	2	4	2	4
Y.e 453	32	16	4	4	2	2	2	4	2	4
Y.e 644	32	32		[illegible]	1	1		[illegible]	[illegible]	4
Y.e 762	32	32	4	4	1	1		4	2	4
Y.e 848	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	[illegible]	[illegible]	4	4	16
Y.e 849	16	64	1	<0,5	<0,25	1	[illegible]	4	8	16
Y.e 874	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2	[illegible]		4	4	4
Y.e 884	32	16	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4	2	4
Y.e 16	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	[illegible]	[illegible]	2	<2
Y.e 37	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	<0,25	1	2	4	2	<2
Y.e 113	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	1	2	4	8	16
Y.e 288	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4	1	1	2	4	2	4
Y.e 305	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	1	2	4	2	4
Y.e 333	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	2	4	4	2	4
Y.e 324	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	1	2	4	2	4
Y.e 932	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	[illegible]	2	4	4	4
Y.e 941	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	[illegible]	4	2	4
Y.e 949	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	1	[illegible]	4	2	>1024
E. Coli	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	8	8

Le tableau II permet de voir le nombre de souches sensibles à un antibiotique donné :

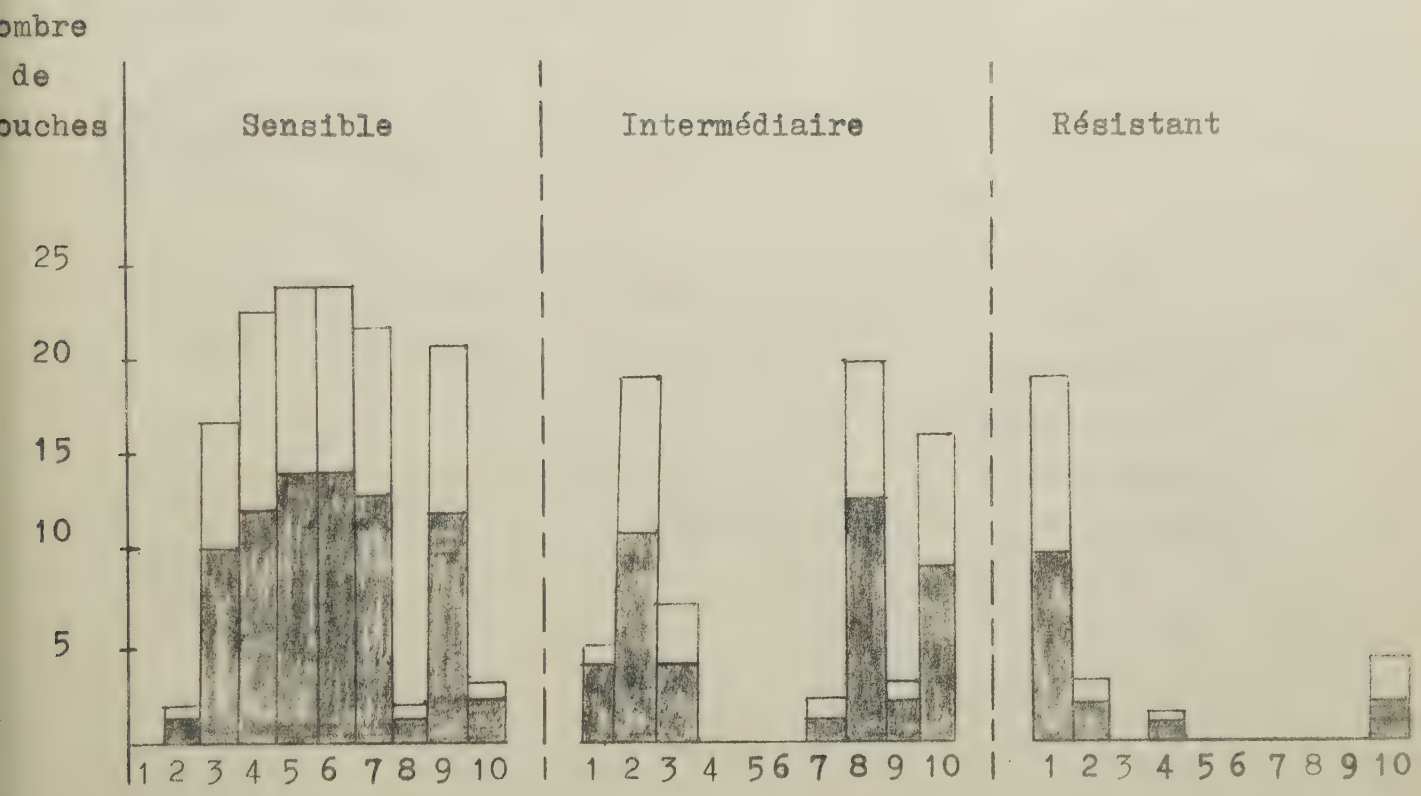
CMI en µg/ml / Antibiotiques	<0,25	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	>1024
Ampicilline							2	3							
Céphalatine		1			1		1	8	10	2					
Streptomycine				1		16	6			1					
Kanamycine	1			2	1	19									
Gentamycine	4			19	1										
Colimycine	1			12	10	1									
Chloramphénicol					17	5	1		1						
Tétracycline				1	1	22									
Rifamycine	1				13	7	3								
Sulfadiazine		3				16		4							1

Sensible

Intermédiaire

Résistant

Les diagrammes permettent de constater que le comportement des germes concernant leur sensibilité aux antibiotiques est le même qu'il s'agisse de souches isolées d'hémocultures ou de souches d'origines diverses.



1. Ampicilline
2. Céphalatine
3. Streptomycine
4. Kanamycine
5. Gentamycine
6. Colimycine
7. Chloramphénicol
8. Tétracycline
9. Rifamycine
10. Sulfadiazine

Souches isolées d'Hémocultures

Souches d'origines diverses

Ces résultats permettent de dégager plusieurs faits :

1) Les antibiotiques du groupe B Lactamine (Ampicilline et Céphalosporines) ne doivent pas être utilisées dans les infections à Yersinia entérocolitica.

2) actuellement ces germes sont en règle sensible aux familles D'Antibiotiques suivants :

- Aminosides (streptomycine, Kanamycine, Gentamycine)
- Polymyxine (Colimycine)
- Chloramphénicol
- Tétracyclines
- Rifamycine
- Sulfamides (Sulfadiazine).

3) <u>Analyses des traitements utilisés en clinique humaine</u> dans les septicémies dont nous venons d'étudier les souches.

Sur les quatorze souches isolées d'hémocultures, nous avons pu retrouver dans douze cas des observations cliniques complètes, mentionnant , en particulier, le traitement antibiotique reçu et l'évolution à l'issu de ce traitement.

Comme nous l'avons indiqué dans la 1ère partie, les septicémies humaines à Yersinia entérocolitica se caractérisent par leur survenue sur des terrains particuliers : sujet âgé cirrhotique ou diabétique, sujet jeune atteint d'hémopathie, enfin, sujet faisant une septicémie au cours de transfusions, de dialyses péritonéales ou en traitement par Immuno-dépresseur.

Le tableau suivant indique les différents traitements utilisés et leurs résultats :

N° Souche	Clinique	Traitement et éventuellement Changement du traitement	Résultats
Ye. 160	Septicémie chez un cirrhotique	Pénicilline 6	mortelle
Ye. 205	Septicémie chez un diabétique	Pénicilline 6	mortelle
Ye. 206	Abcès multiple du foie	Pénicilline 6, Ampicilline Kanamycine, Reverrin (relitétracycline).	favorable
Ye. 215	Septicémie chez un cirrhotique	Pénicilline, Streptomycine	favorable
Ye. 217	Dialyse régulières pour hypoplasie rénale.	Ampicilline par voie générale dans le liquide de dialyse	favorable
Ye. 378	Septicémie chez un sujet âgé, dénutri	Pénicilline 6, Streptomycine	mortelle
Ye. 452	Septicémie au cours d'une thalasémie	Ampicilline + Kanamycine puis chloramphenicol puis chloramphénicol + Streptomycine	favorable
Ye. 453	Septicémie au lendemain d'une transfusion chez un enfant thalasémique	Pénicilline + Ampicilline puis Pénicilline + Colimycine puis chloramphenicol + Streptomycine	favorable
Ye. 644	Septicémie chez un diabétique	Ampicilline puis pénicilline + Colimycine	favorable
Ye. 762	Septicémie après dialyse pour néphrectomie unilatérale	Kanamycine + Colimycine	favorable
Ye. 848	Septicémie chez un dénutri	Ampicilline puis tétracycline	favorable
Ye. 849	Septicémie chez un sujet atteint d'un adénocarcinome	Pas de renseignement	
Ye. 874	Septicémie au cours d'une hémopathie	Reverin (relitétracycline)	mortelle
Ye. 884	Pas de renseignement clinique ni traitement		

Il ressort de ce tableau :

1) les B Lactamines sont inefficaces, ce qui est en accord avec l'étude in vitro.

2) Les Aminosides toujours employées en association, soit à la Pénicilline, soit à la colymycine, ont permis d'aboutir à la guérison quatre fois sur cinq.

3) La colimycine s'est montrée efficace dans les quatre cas étudiés.

4) Le chloramphénicol toujours associé soit à la streptomycine, soit à la colimycine, a permis la guérison dans deux cas.

L'étude in vitro ainsi que l'analyse des traitements utilisés, laissent donc le choix entre plusieurs groupes d'Antibiotiques.

Le mode d'action de ces antibiotiques étant différent, les uns (Aminosides, Polymyxine, Rifamycine) étant bactéricides, les autres (chloramphénicol et tétracyclines) étant simplement bactériostatiques, enfin, les sulfamides font partie d'un troisième groupe agissant par inhibition compétitive, nous avons voulu compléter l'étude de cette sensibilité aux antibiotiques pour ces germes apparus récemment en pathologie humaine, par une étude du pouvoir bactéricide permettant de numérer le pourcentage de survivants in vitro après action de l'antibiotique donné. Pour ce faire, nous avons choisi cinq souches dont la sensibilité aux antibiotiques était la plus représentative de la population bactérienne étudiée. Trois sont isolées de septicémies humaines, deux sont d'origines diverses.

A titre de contrôle, nous avons introduit une sixième souche (Ye 949) connue pour sa polyrésistance.

V

ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE

1) L'étude du pouvoir bactéricide a été effectuée suivant la technique décrite par CHABBERT Y.A. (9bis). Une seule modification a été apportée à cette technique : tous les milieux de culture utilisés ont été incubés à 30°C. Cette température étant la plus favorable au développement de Yersinia entérocolitica comme nous l'avons vu au cours de l'étude bactériologique.

2) Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :
Etude du pouvoir bactéricide des antibiotiques : % de survivants après 24 heures d'incubation à 30°C.

	Souches isolées d'hémocultures			souches d'origines diverses		
	Y.e 217	Y.e 644	Y.e 760	Y.e 288	Y.e 305	Y.e 949
Streptomycine	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	N.B.S*
Kanamycine	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	N.B.S*
Gentamycine	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
Colystine	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
Chloramphénicol	$\simeq 10^{-1}$	$\simeq 10^{-2}$	$\simeq 10^{-2}$	$\simeq 10^{-2}$	$\simeq 10^{-2}$	N.B.S*
Tétracycline	10^{-1}	$\simeq 10^{-1}$	10^{-1}	10^{-2}	$\simeq 10^{-2}$	10^{-1}
Rifamycine	10^{-1}	$<10^{-4}$	10^{-1}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}

N.B.S* : Non Bactériostatique.

En dehors de Ye 949 connu pour sa polyrésistance les autres souches sont :

- sensibles aux aminosides et à la colimycine alors que le pourcentage de survivants après action du chloramphénicol, des tétracyclines et de la rifamycine est de deux à trois Log.10 supérieur suivant les souches.

Cette étude en bactéricidie permet de dire que Colimycine et Aminosides sont les antibiotiques les plus efficaces en cas d'infections généralisées.

C O N C L U S I O N

Le diagnostic bactériologique de Yersinia Entérocolitica au cours de septicémies n'est pas exceptionnel puisque nous l'avons posé deux fois en quelques mois dans un hôpital des spécialités et maladies infectieuses.

En pratique, le diagnostic de Yersinia Enterocolitica est un diagnostic différentiel d'entérobactérie ; comme toutes les Yersinia, il possède les critères actuellement admis pour les entérobactéries, mais il n'a aucune relation antigénique ou bactériophagique avec Yersinia Pestis et pseudo-tuberculosis.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques par la méthode des concentrations minima inhibitrices en milieu solide et celle de la bactéricidie en milieu liquide a montré les faits suivants :

Toutes les Yersinia Entérocolitica quelque soit leur origine et le produit pathologique d'où ils ont été isolés sont peu ou pas sensibles aux β lactamines.

Les polymyxines et les aminosides sont les plus efficaces in vitro ce qui est en accord avec les résultats thérapeutiques obtenus dans les septicémies à Yersinia Entérocolitica publiées à ce jour.

B I B L I O G R A P H I E

1. AHVONEN P. et JANSSON E. - Crosse reaction between "Brucellae and a subrype of Yersinia entérocolitica".
Scand. J. Clin. Lab. Invest 1968, 21 suppl. 101 : 57.

2. AHVONEN P. et DIEVERS K. Yersinia entérocolitica infection associated with Brucella agglutinins.
Acta Med. Scand. 1969, 185 : 121-125.

3. AHVONEN P. SIEVERS K. et AHO K. - Arthristis associated with Yersinia entérocolitica infection.
Acta Rheym. Scand, 1969, 15 232-253.

4. AHVONEN P. SIEVERS K. et AHO K. - Yersinia entérocolitica infection and polyarthristis.
Scand. J. Clin. Lab. invest 1969 23 suppl. 108 : 51.

5. BANGXANG E. ELIOT C.P. - And investigation of preserving solutions for the recovery of dysentery bacilli from fecal specemens.
Amer. J. HYG. 1940, 31 (B) : 16-30.

6. BLUM D. VIART P. et DACHY A. - Septicémie à Yersinia entérocolitica chez deux enfants atteints de thalassémie majeure.
Arch. Franç. Pédiat. 1970, 27 : 445.

7. BLOQUIAUX W. - Multipele Leverabcessen door Yersinia entérocolitica.
Tijdschr. Gastro-enterol, 1968 11 : 587-583.

8. BUTTIAUX R. BEERENS H. TACQUET A. Manuel de techniques Bactériologiques Ed. Flammarion, Paris 1969.

9. BURROWS T.W. and GILLETT W.A. - The nutritional requirements of some Pasteurella species.
J. Geb. Microbiol; 1966, 45 : 333 - 345.

9.(bis) CHABBERT Y.A. Annales de biologie clinique 1955. 13-1.

10. CARLSSON M.C. RYD et STERNBY N.H. A case of human infection with Pasteurella pseudotuberculosis X.
Acta Path. Microbiol. Scand, 1964, 62 : 128-132.

11. COLEMAN M.B. WILSON M.S. SICKINGER C.M. ALLISON E. Mc GLYNN D.M. et DELEHANTY M.R.
Bacteriology (Bacterium enterocoliticum).
Annuam report of the division of Lab. Research. New-York State Department of Health, Albany 1956 : 91.

12. COLEMAN M.B. WILSON M.S. SICKINGER C.M. ALLISON E. Mc GLYNN D.M. et DELEHANTY M. R. - Bactériology (bacterium enterocoliticum)
Annual report of the Division of Lab. and Research. New-York State Department of Health, Albany 1957 : 10.

13. DANIELS J.J.H.M. - Untersuchungen an als Pasteurella pseudotuberculosis diagnostizierten stammen von Chinchillas. SBL; Vet. Med. 1963, 10 : 413-419.

14. DANIELS J.J.H.M. et GOUDZWAARD C. - Enkele stammen van een op Pasteurella pseudotuberculosis gelijkend niet geidentificeerd species, geisoleerd bij knaagdieren.
Tijdschr. Diergeneesk., 1963, 88 : 96-102.

15. DICKINSON A. et MOCQUOT G. Studies on the bacterial flora of the alimentary tract of pigs. I - Enterobacteriacae and other gram negative bacteria.
J. appl. Bact. 1961, 24 : 252-284.

16. FREDERIKSEN W. - A study of somes Yersinia pseudotuberculosis like bacteria ("Bacterium enterocoliticum" and "Pasteurella X").
Proceedings of the XIV Scandinavian Congress of Pathology and Microbiology. Oslo 25-27 Juin 1963.
Universiteitsforlaget Tryningssebtral, 1964, : 103-104.

17. FRIBOURG-BLANC A. Diagnostic serologique de la brucellose par la technique d'Immuno-Fluoresence.
Presse Méd. 1970, 78 : 271-272.

18. GILBERT R. (Interesting cases and inusual specimens.
Annual report of the Division of Lab. and Reserarch.
New-York State Department of Health. Albany 1933 : 57-58.

19. GILBERT R. An unidentified microorganism ressembling actinobacillus lignieresi and Pasteurella pseudotuberculosis and pathogenic for man.
Annual Report of the Division of Lab. and research.
New-York State Department of Health. Albany 1939 : 45-46.

20. GILBERT R. Diagnostic laboratories : an unidentified microorganism ressembling Actinobacillus lignieresi and Pasteurella Pseudotuberculosis and pathogenic for man.
Annual report of the Division of Lab. and Research.
New-York State Department of Health. Albany 1940 : 50-51.

21. GILBERT R. Diagnostic Laboratories : Interesting observations (Bacterium enterocoliticum).
Annual report of the Division of Lab. and research.
New-York State Department of Health. Albany 1947 - 71.

22. GRAUX Ch. et WAUTERS G. - Infection familiale à Yersinia enterocolitica.
Acta Clin. Belg. 1966, 21 : 206-215.

23. HANNUKSELAM et AHVONEN P. - Erythema nodosum due to Yersinia enterocolitica.
Scand. J. Infect Dis. 1969 1 : 17-19.

24. HASSIG A. KARRER J. et PUSTERLA F. - Uber pseudotuberculose beim Menschen.
Achwais. Med. W. Schr, 1949, 79 : 971-973.

25. HUGH. R. and LEIFSON E. - The taxinomic signifocance of fermentative versus oxidat ive metabolism of carbohydrates by various gram negative bacteria.
J. Bact. 1953, 66 : 24-26.

26. HYNES M. - The isolation of Intestinal Pathogens by selective media.
J. Path. Bact. 1942, 54 : 193-217.

27. JACOBER F.X. - L'infection à Yersinia enterocolitica. Une zoonose d'avenir.
Thèse, Copedith, Paris, 1968.

28. JEFFRIES L. - Novobiocin-tetrathionate broth : medium of improved selectivity for the isolation of salmonellae from faces.
J. Clinic Path. 1959, 12 : 568-571.

29. KNAPP W. THAL E. - Untersuchungen über die Kulturellbiochemischen, serologischen, tierexperimentellen und immunigologischen Eigenschaften einer vorlaufig "Pasteurella X" Benannten Bakterienart. Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 1963, 190 : 472-484.

30. KRISTENSEN M. BOJLEN K. et KJAERT T. y Systématische Untersuchungen über coliahnliche Bakterien.
Zbl. Bakt. Abt I Orig. 1935, 134 : 318-340.

31. LEIFSON E. New selenite enrichment media for the isolation of typhoïd and paratyphoïd (Salmonella) bacilli.
Am. J. Hyg. 1936, 24 : 423-432.

32. LEIFSON E. - New culture media based on sodium desoxycholate for the isolation of intestinal pathogens and for enumeration of colon bacilli in milk and Water. J. Path. Bact. 1935, 40 : 581-599.

33. MAKULU A. GATTI F. MOLLARET H.H. et VANDEPITTE J. - Human intestinal infection with Yersinia enterocolitica in Kinshasa 8th. Intern. Congr. on tropical Medecine and Malaria. Teheran, 1968, 1-5.

34. MARTINEVSKIJ I.L. - Sur la taxonomie et la nomenclature du genre Yersinia.
Compte-rendu du symposium international sur la Pseudotuberculose. Paris 1967. Ed. Karger. Bâle, 1968 : 361-368.

35. MACIVERM.A. et PIKE R.M. - Chronic glanders-like infection of face caused by an organism ressembling Flavobacterium pseudomallei Whitmore.
Clinical Miscellany, The Mary Imogene Bassett Hospital. Coopers town, New-York, 1934, 1 : 16-21.

36. MOLLARET H.H. - Infection humaine a "Yersinia enterocolitica". Path. Biol. 1966, 14 : 981-990.

37. MOLLARET H.H. - Les formes cliniques de l'infection humaine à Bacille de Malassez et Vignal.
Path. Biol. 1965, 3 : 554-566.

38. MOLLARET H.H. - Sur la nomenclature et la taxonomie du Bacille de Malassez et Vignal.
Intern. Bulletin Bacteriol. Nomenclature and Taxonomy. 1965; 15 : 97-106.

39. MOLLARET H.H. Nouvelles acquisitions sur le rôle du Bacille Malassez et Vignal, et de Yersinia enterocolitica en pathologie vétérinaire. Association Française des vétérinaires Microbiologistes et Spécialistes des maladies infectieuses. Mai 1966.

40. MOLLARET H.H. - Centre International de Distribution des Souches et d'Information, Tome II, n° 3. (1967) : 4-41.
Tome II, n° 4. (1967-1968) : 5-28.

41. MOLLARET H.H. - Infection humaine à Yersinia enterocolitica. Encyclopédie Médico-chirurgicale, volume des maladies infectieuses, mise à jour 1968, 8035/K 20 : 1-3.

42. MOLLARET H.H. et LE MINOR L. - Recherche de la B-galactosidase chez les différentes Pasteurella et conséquences quant à leur taxonomie. Ann. Inst. Pasteur, 1962, 102 : 649-652.

43. MOLLARET H.H. GRENET P., DUGAS M. INIGUEZ M. TANCREDE C. La forme pseudo-tumorale de l'adénite mésentérique dûe au bacille de Malassez et Vignal. Arch. Franc. Pédiat. 1964, 21 : 521-539.

44. MOLLARET H.H. et DESTOMBES P. - Les germes "X" en pathologie humaine. Presse Méd. 1964, 72 : 2913-2915.

45. MOLLARET H.H. CHEVALLIER A. et DEPLANCHE M.C. - Contribution à l'étude d'un nouveau groupe de germes proches du bacille de Malassez et Vignal. I - Caractères culturaux et biochimiques. Ann. Inst. Pasteur, 1964, 107 : 121-127.

46. MOLLARET H.H. NGUYEN VAN BA, VANDEK ERKHOVE M. KARIMI Y., EFTEKHART M. Sur l'uréase du bacille de Yersin. Ann. Inst. Pasteur, 1964, 107 : 424-429.

47. MOLLARET H.H. et NICOLLE P. - Sur la fréquence de lysogénie dans l'espèce nouvelle Yersinia enterocolitica. C.R. Acad. Sc. Paris 1965, 260 : 1027-1029.

48. MOLLARET H.H. et GUILLON J.C. - Contribution à l'étude d'un nouveau groupe de germes (Yersinia enterocolitica) proches du bacille de Malassez et Vignal. II. - Pouvoir pathogène expérimental. Ann. Inst. Pasteur, 1965, 109 : 608-613.

49. MOLLARET H.H. MAILLOUX M. DESTOMBES P. et ARALUCE G. A propos d'un cas marocain d'adénite mésentérique dûe à Yersinia enterocolitica. Bull. Soc. Path. Exotique, 1968, 61 : 80-83.

50. MOLLARET H.H. et LUCAS A. - Sur les particularités biochimiques des souches de Yersinia enterocolitica isolées chez les lièbres . Ann. Inst. Pasteur, 1965, 108 : 121-126.

51. MOLLARET H.H. et MOLLARET C. - La fermentation du mélibiose dans le genre Yersinia et son intérêt pour le diagnostic des variétés de Yersinia pestis.
Bull. Soc. Path. Exotique, 1965, 58 : 154-156.

52. MOLLARET H.H. ORLANDT HENRIKSENSD BAEROE PR. RYKWERG et SCAVIZZI M. Les septicémies humaines à Y. enterocolitica à propos de (7 cas récents Presse médicale) 1971-79-N°8 p. 345-348.

53. MOLLARET H.H. - L'infection humaine à Yersinia enterocolitica en 1970 Pathologie Biologie Février 71. 19 N° 3-4 Page 189 à 205.

54. NILEHN B. - Bactériological studies on 80 strains of Yersinia enterocolitica of human origin.
Compte-rendu du symposium international sur la Pseudotuberculose. PARIS 1967, Ed, Karger, Bâle, 1968 : 327-336.

55. NILHEN B. - Studies on Yersinia enterocolitica (Characterization of 28 strains from human animal sources).
Acta Path. Micribiol. Scand. 1967, 69 : 83-91.

56. NILEHN B. et SJOSTROM B. - Occurence of Yersinia enterocolitica in patients admitted to hospital because of suspected acute appendicitis. XV Scandinavian Congress of Pathology and Micriology. Copenhague 19 22 juin 1967.
Acta Path. Micribiol. Scand. 1967, suppl. 187 : 77-78.

57. NILHEN B. et SJOSTROM B. - Studies of Yersinia enterocolotica.
Acta Path. Micribiol. Scand. 1967, 71 : 612-628

58. NILHEN B. SJOSTROM B. DAMGAARD K. et KINDMARK C. Yersinia enterocolitica in patients with symtoms of infections disease.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1968, 74 : 101-103.

59. NILEHN B. and ERICSON C. - Sutodes on Yersinia enterocolitica.
Acta Path. Micribiol. Scand. 1969, 75 : 177-187.

60. NILEHN B. - Electron microscopic studies on flagellation in différent strains of Yersinia enterocolitica.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1969, 77 : 527-541.

61. NILEHN B. - Studies on Yersinia enterocolitica growth on various solid media at 37° and 25° C.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1969, 77 : 685-697.

62. NILEHN B. - Studies on Yersinia enterocolitica.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1969, suppl. 206 : 1-48.

63. PAUCKOVA V. KOCI V. et FUKALOVA A. - Yersinia enterocolitica in human feces.
Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 1969, 209 : 504-500.

64. RAPPAPORT F. et KONFORTI N. - and NAVON B. - A new enrichment medium for certain salmonellae.
J. Clin. Path. 1956, 9 : 261-266.

65. RAPPAPORT F. et KONFORTI N. - Selective medium for paratypoid bactaria. Appl. Microbiol. 1959, 7 : 63-66.

66. SCHLEIFSTEIN J. et CLARKM. - Interesting observations (bacterium enterocoliticum).
Ann. Report of the division of Lab. and Research.
New-York State Department of Health, 1947 : 71.

67. SCHLEIFSTEIN J. et COLEMAN N. - Anunidentified microorganism resselbking B. lignieri and Pasteurella pseudotuberculosis and pathogenic

for man.
New-York State J. Med. 1939, 39 : 1749-1753.

68. SCHLEIFSTEIN J. et COLEMAN M. - Bacterium enteroliticum.
Ann. Report of the Division of Lab. and Research.
New-York State Department of Health, 1943 : 56.

69. SIMOND J.P. - L'infection humaine à Yersinia enterocolitica.
Thèse. Faculté de Médecine de Grenoble - Mars 1970.

70. STEERST POLTZ E.L., GRAVES B.S. Inoculate replicative apparatum for noutine testing of bacteriol susceptilica to antibiotics - An tibiotic chenoker. 1959-9-4 : 307-311.

71. STRUVE M. - Untersuchungen mit bakerienstammen einer vorlaufig als "Pasteurella X" bezeichneten bacterienart.
Thèse, Tubingen 1963.

72. VAN NOYEN R. et VANDEPITTE J. - Isolement de Yersinia enterocolitica par une technique usuelle de coproculture.
Ann. Inst. Pasteur 1968, 114 : 463-467.

73. VAN NOYEN R. VANDEPITTE J. et ISEBAERT A. - Yersinia enterocolitica : een belangrijke corzaak van darmonststeking.
Ned. Tijdschr. Gebeesk. 1970, 114 : 188-193.

74. WAUTERS G. - contribution à l'étude de Yersinia enterocolitica.
Thèse d'agrégation LOUVAIN 1970.

75. WAUTERS G. et MOLLARET H.H. - Un nouveau cas d'infection humaine à Yersinia enterocolitica.
Rev. Belge path. 1965, 31 : 328-333.

76. WINBLAD S. Studies on A antigen factors of Yersinia enterocolitica. Compte-rendu du symposium international sur la Pseudotuberculose. Paris 1967. Ed. Karger, Bâle 1968, 337-342.

77. WINBLAD S. - Studies on serological typing of Yersinia enterocolitica. Acta Path. Microbiol, Scand. 1967, suppl. 187, 115.

78. WINBLAD S. - The Epidemiology of human infections with Yersinia pseudotuberculosis and Yersinia enterocolitica in Scandinavia. Compte-rendu du symposium international sur la Pseudotuberculose. Paris 1967. Ed. Karger, bâle, 1968 : 133-136.

79. WINBLAD S. - Erythema Nodosum associated with infection with Yersinia enterocolitica. Scand. J. Infect. Dis. 1969, 1 : 11-16.

80. WINBLAD S. NILHEHN B. et JONSSON M. - Two further cases, bacteriologically verified of human infection with Pasteurella "X". (Yersinia enterocolitica). Acta Path. Microbiol. Scand. 1966, 67 : 537-541.

81. WINBLAD S. NILEHN B. et STERNBY N.H. Yersinia enterocolitica (Pasteurella "X") in human enteric infection. Brit. Med. J. 1966, 2 : 1363-1366.

82. WINBLAD S. STERNBY N.H. Pasteurellosis X a human enteric infection with acute terminal ileitis or mesenteric lymphadenitis. Acta Path. Microbiol. Scand. 1966, 66 : 285.

83. Observation non publiée, ces observations nous ont été fournies par le Pf. H. H. MOLLARET, Directeur du Centre National des Yersinia à l'Institut Pasteur de PARIS.

VU, le Recteur d'Académie

R. MALLET

VU, le Doyen de la
Faculté de Médecine
Kremlin-Bicêtre

VU, le président
de thèse